

УДК (616.33-008.17-031:611.329)-08

Рефрактерность к проводимой терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: определение, распространенность, причины, алгоритм диагностики и ведение больных

В.Д. Пасечников, Д.В. Пасечников, Р.К. Гогуев

Ставропольская государственная медицинская академия

Пасечников Виктор Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультета последипломного образования Ставропольской государственной медицинской академии. Контактная информация для переписки: pasetchnikov@mail.ru

Цель обзора. Предоставить обобщенные данные литературы по причинам рефрактерности больных к адекватной кислотосупрессивной терапии.

Основные положения. Раскрываются понятие рефрактерности к терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), распространенность *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). Рассматриваются причины отсутствия клинического эффекта при лечении больных ГЭРБ, связанные с пациентами (отсутствие приверженности к терапии, несоблюдение времени и кратности приема препарата, нарушение барьерной функции пищевода вследствие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, состав рефлюктата, симптомы ГЭРБ, обусловленные нарушением клиренса рефлюктата и задержкой опорожнения желудка, влияние инфекции *Helicobacter pylori* на развитие устойчивости к терапии, резистентность к ИПП вследствие мутаций протонной помпы), а также причины, связанные с терапией (метаболизм ИПП, феномен ночного кислотного прорыва, состояние желудочной секреции, симптомы ГЭРБ в отсутствие рефлюксов в просвет пищевода, гиперчувствительность пищевода к нормальному содержанию кислоты в его просвете, прием генериков ИПП с неудовлетворительным качеством). Представлены диагностический алгоритм и схема ведения пациентов с рефрактерностью к ИПП.

Заключение. Диагностика причин развития резистентности больных ГЭРБ к проводимой терапии ИПП позволяет оптимизировать подходы к ее преодолению, выбрав адекватный путь коррекции.

Ключевые слова: «рефрактерная ГЭРБ», ингибиторы протонной помпы, рефлюктат.

Treatment non-response in gastroesophageal reflux disease: assessment, prevalence, causes, algorithm of diagnostics and patient management

V.D. Pasechnikov, D.V. Pasechnikov, R.K. Goguyev

The aim of review. To present generalized literature data on the causes of non-response to adequate acid-suppressive treatment.

Original positions. The concept of non-response to treatment by *proton pump inhibitors* (PPI) is given as well as the prevalence of this phenomenon. The causes of absence of clinical response to treatment of *gastroesophageal reflux disease* (GERD) related to patients (poor compliance, improper time and frequency of the drug intake, disorder of barrier function of the esophagus due to hiatal hernia, composition of refluxate, symptoms of GERD caused by impaired clearance of refluxate and delayed emptying of the

stomach, effect of *Helicobacter pylori* infection on development of treatment resistance, resistance due to proton pump mutations), as well as the causes related to therapy (PPI metabolism, night acid breakthrough phenomenon, state of gastric secretion, symptoms of GERD in the absence of refluxes in the lumen of esophagus, hypersensitivity of the esophagus to normal acid contents in its lumen, intake of generic PPI of unsatisfactory quality) are considered. The diagnostic algorithm and algorithm of patient management with non-response to PPI is submitted.

Conclusion. Diagnostics of the causes of treatment-resistance of patients with GERD to therapy by PPI allows to optimize approaches to its overcoming, choosing an adequate way of treatment.

Key words: «refractory GERD», proton pump inhibitors, refluxate.

В патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) кислотный компонент рефлюксата является основным фактором, ответственным за возникновение симптомов и развитие повреждения слизистой оболочки пищевода. Несмотря на то что ингибиторы протонной помпы (ИПП) в сравнении с плацебо и другими препаратами обладают выраженной эффективностью (быстрое исчезновение симптомов, высокая скорость заживления дефектов слизистой оболочки), некоторые пациенты остаются рефрактерными к адекватной кислотосупрессивной терапии [1].

Определение

Определение понятия «рефрактерная ГЭРБ» является предметом дискуссии, продолжающейся уже несколько лет. В настоящее время в Европе **лицензированы для лечения ГЭРБ** 5 стандартных доз ИПП (эзомепразол 40 мг, лансопразол 30 мг, омепразол 20 мг, рабепразол 20 мг, пантопразол 40 мг) и одна двойная (омепразол 40 мг) [2]. Стандартные дозы ИПП лицензированы для лечения эрозивного эзофагита в течение 4–8 нед [3–7], а двойная доза – для лечения рефрактерных пациентов, которые уже были ранее пролечены стандартными дозами, назначаемыми на срок до 8 нед [3]. Стандартные дозы назначаются однократно в день, двойная доза – дважды в сутки [3].

Является ли пациент рефрактерным к терапии ИПП при режиме

их применения один раз в сутки? Некоторые специалисты считают, что отсутствия удовлетворительного ответа (редукция симптомов) при таком режиме достаточно для констатации несостоятельности ГЭРБ [8]. Нужно ли рекомендовать прием ИПП дважды в день для преодоления рефрактерности, возникшей при однократном приеме препарата? Очевидно, что для суждения об этом следует учитывать не только кратность приема ИПП, но и продолжительность лечения [9].

Каковы же временные критерии при определении феномена неэффективности ИПП? Одни авторы считают, что для заключения о неэффективности ИПП необходимо 4-недельное назначение препарата при однократном режиме его приема. Другие предлагают использовать термин «ГЭРБ, резистентная к назначению ИПП» в тех случаях, когда назначение препаратов в течение как минимум 12 нед дважды в сутки не дает желаемого результата или же обеспечивает частичный или неполный эффект [10, 11].

Следует подчеркнуть, что обсуждаемое понятие рефрактерности к терапии ИПП, как правило, не связано со специфической потерей чувствительности протонных помп к ингибиторам их активности, за исключением довольно редкой специфической мутации H^+ / K^+ -АТФазы, ведущей к развитию истинной рефрактерности [12].

Распространенность

Сохранение классических симптомов ГЭРБ (изжога и регур-

гитация) после окончания терапии ИПП является распространенным явлением [13, 14]. При режиме приема препаратов один раз в сутки примерно у 20% пациентов, в основном у больных *неэрозивной формой заболевания* (НЭРБ), симптомы сохраняются [15, 16]. Недавнее анкетирование, проведенное *Американской гастроэнтерологической ассоциацией* (AGA) у 1000 пациентов с симптомами ГЭРБ, получавшими терапию ИПП, продемонстрировало, что у 38% участников отмечались остаточные проявления болезни. Более половины из этого числа в целях контроля проявлений заболевания принимали дополнительные медикаментозные средства, чаще всего антациды (47%) [14].

Причины отсутствия клинического ответа при лечении ГЭРБ можно подразделить на две категории: связанные с пациентами и связанные с терапией [17].

Причины резистентности к терапии, связанные с пациентами

Как уже указывалось, несмотря на режим приема ИПП дважды в сутки, у части пациентов в просвете пищевода сохраняется высокий уровень кислотной экспозиции [2, 10, 18]. Известно несколько механизмов, объясняющих данное положение. Это может быть связано, в первую очередь, с пропуском приема препарата из-за недостаточной приверженности пациента к терапии.

Отсутствие приверженности к терапии

В случае правильно установленного диагноза следует выяснить приверженность пациента к назначаемому лечению. Проведенные анкетирования показали отсутствие таковой у значительного количества больных ГЭРБ, принимающих ИПП [19]. Многие прекращают их прием в самые ранние сроки после начала терапии, другие не следуют рекомендациям, определяющим время приема препарата и связь с приемом пищи.

Несоблюдение времени и кратности приема препарата

Эти два фактора в сочетании с отсутствием приверженности к терапии являются критическими в плане обеспечения максимальной эффективности медикаментозного лечения. Наиболее частыми причинами, приводящими к нарушению правильного режима приема препарата и соответственно к развитию резистентности к проводимой терапии, является личный выбор больным времени приема и отсутствие ясных инструкций, как принимать препарат. Gunaratnam и соавт. [18] установили, что из 100 пациентов с персистирующими симптомами на фоне приема ИПП только 46% принимали препарат в соответствии с предписанной инструкцией (оптимальный прием). Из тех пациентов, у которых режим приема ИПП рассматривался как субоптимальный, в 39% случаев препарат принимался более чем за 1 ч до еды, в 30% – после еды, в 28% – перед сном в кровати и в 3% – при необходимости, установленной самим пациентом.

Между тем известно, что ИПП должны активироваться в каналах париетальной клетки для последующего связывания с H⁺/K⁺-АТФазой [16]. Поскольку большая часть помп находится в неактивном состоянии в препрандиальном периоде, то рекомендация принимать препарат перед

завтраком или ужином обоснована именно этим обстоятельством, так как прием пищи стимулирует переход помп в активное состояние и их встраивание в мембрану каналикула париетальной клетки [16]. Принятым режимом является прием ИПП за 30 мин до завтрака, поскольку этот подход гарантированно обеспечивает максимальный фармакодинамический эффект [20]. Ранее было установлено, что если ИПП принимаются до приема пищи, то это обеспечивает более эффективную супрессию кислотообразования в желудке, чем после употребления их натощак без последующего приема пищи [17].

Среди причин, приводящих к развитию резистентности к терапии ИПП, следует назвать не только нарушение правильного режима приема препарата больными, но и отсутствие должной компетентности у врачей, не дающих порой соответствующих рекомендаций. Так, при опросе 1046 врачей первичной медицинской практики в США только 36% из них давали своим пациентам совет, когда и как принимать ИПП при лечении ГЭРБ [21].

Справедливости ради следует сказать, что до настоящего времени нет ясных доказательств, что восстановление адекватного режима приема препарата у пациентов с рефрактерностью к терапии ИПП ведет к редукции симптомов ГЭРБ.

Нарушение барьерной функции пищевода вследствие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы

Резистентность к терапии ИПП может быть обусловлена наличием *грыжи пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД). J. Fletcher и соавт. [22] показали, что у здоровых людей в постпрандиальном периоде в области желудочно-пищеводного перехода локализуется резервуар – кислотный карман («acid pocket»). У больных ГЭРБ, имеющих ГПОД, во время

спонтанных расслаблений *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС) кислотный карман мигрирует в грыжевой мешок и таким образом становится источником повторных рефлюксов («re-reflux») из резервуара, расположенного выше диафрагмы. Это существенно увеличивает величину кислотной экспозиции в просвете пищевода [23].

Значимым механизмом развития резистентности к терапии ИПП является увеличение числа *преходящих расслаблений НПС* (ПРНПС), сопровождающихся увеличением количества рефлюксов и кислотной экспозиции в пищеводе [1]. Установлено, что, когда кислотный карман локализуется выше диафрагмы при больших ГПОД, 70–80% ПРНПС сопровождаются кислотными рефлюксами. Если он локализуется ниже диафрагмы, то таких эпизодов регистрируется только 7–20% [23]. ИПП не оказывают влияния на частоту ПРНПС, не ингибируют рефлюкс желудочного содержимого. С терапевтической точки зрения ИПП, редуцируя размер кислотного кармана и соответственно количество кислоты в нем посредством супрессии кислотообразования в желудке, оказывают положительное действие на течение ГЭРБ [24]. Следует помнить, что доза ИПП в случае наличия ГПОД, выявляемой при проведении эндоскопии или рентгеноскопии, должна быть более высокой, чем при отсутствии этой анатомической аномалии, в целях адекватного контроля экспозиции кислоты в просвете пищевода [11, 25]

Состав рефлюктата

Патофизиология ГЭРБ является многофакторной и до конца не изученной. Тем не менее известно, что симптомы и повреждение слизистой оболочки пищевода могут быть вызваны воздействием рефлюктата с различными свойствами. Рефлюктат может состоять из содержимого желудка (пепсина, соляной кислоты, компонентов пищи), а также в некоторых слу-

чаях – из дуоденального содержимого (желчи, бикарбоната и ферментов поджелудочной железы). У взрослых людей рефлюкс дуоденального содержимого в просвет желудка является физиологическим процессом, особенно в постпрандиальном периоде и в ночное время. В случае заброса дуоденального содержимого в пищевод состояние именуется *дуоденогастропищеводным рефлюксом* (ДГПР) [26].

В экспериментах на животных и исследованиях у людей установлен эффект синергизма в индукции повреждений пищевода между кислотным и дуоденогастральным рефлюксом [27]. Симптомы ГЭРБ, сопоставляемые с данными пролонгированной рН-метрии, указывают на более частую связь их возникновения с эпизодами кислотных рефлюксов, чем не кислотных. Однако симптомы, персистирующие во время проведения кислотосупрессивной терапии, чаще связаны с эпизодами не кислотных рефлюксов [26]. G. Karamanolis и соавт. [28], используя комбинацию внутрипищеводной рН-метрии и билиметрии у пациентов с неудовлетворительным ответом на терапию ИПП, в 62% случаев нашли у этих больных или желчный, или смешанный (желчь + кислота) рефлюкс. Рефлюкс желчи (желчных кислот) усиливает повреждения пищевода, вызванные кислотным рефлюксом, а также вызывает развитие резистентности к ИПП, что проявляется сохранением симптомов ГЭРБ в отсутствие экспозиции кислоты в пищеводе [34, 35].

До недавнего времени «золотым стандартом» диагностики рефлюксов считалось 24-часовое мониторирование рН в просвете пищевода. Эпизод рефлюкса считался патологическим и регистрировался специальной программой при внезапном снижении (провале) рН <4. Все рефлюксные эпизоды в диапазоне от 7 до 4 не рассматривались как патологические (не кислотные) и не использовались для характеристики кислотной экспозиции в пищеводе у больных ГЭРБ.

С внедрением новой технологии – импеданс-рН-мониторирования – стала возможной регистрация всех эпизодов рефлюксов независимо от характера рефлюктата (газ, жидкость, смешанный рефлюктат) и его рН, что позволило различать кислотные (рН <4), слабокислотные (рН между 4 и 7) и слабощелочные (рН >7) рефлюксы.

На основании проведенных исследований было высказано предположение, что развитие рефрактерности больных ГЭРБ к терапии ИПП (сохранение типичных и атипичных симптомов) может быть связано с воздействием не кислотных (слабокислотных или слабощелочных) рефлюксов. С помощью импеданс-рН-метрии сделано открытие, что не кислотные рефлюксные эпизоды вызывают точно такие же симптомы, как и кислотные [29].

Интересно, что у пациентов, не принимающих ИПП, около половины рефлюксных эпизодов являются кислотными, другая половина – слабокислотными [30]. Слабощелочные рефлюксы чрезвычайно редки и составляют менее 5% от общего количества рефлюксных эпизодов [10]. Следует отметить, что слабощелочные рефлюксы не идентичны ДГПР и не являются индикаторами рефлюкса желчи. Поскольку желчь смешивается с содержимым желудка, то рН желчного рефлюкса может не отличаться или мало отличаться от кислотного эпизода рефлюкса.

Существует ли связь между развитием резистентности к проводимой терапии ИПП и слабокислотными рефлюксами? Как было показано в недавно проведенных исследованиях у части пациентов с НЭРБ (около 37%), не ответивших на терапию ИПП, персистирующие симптомы ассоциируются с продолжающимися слабокислотными рефлюксами в просвет пищевода [31, 32].

Допустимо предположить, что в некоторых случаях неадекватная супрессия кислотообразования при назначении различных ИПП увеличивает пропорцию

слабокислотных рефлюксов в общем пуле рефлюксных эпизодов. Действительно, M.F. Vela и соавт. [29], используя технологию рН-импеданса у больных с развившейся рефрактерностью к двойной дневной дозе ИПП, показали изменение характера рефлюксов до начала и во время терапии. Так, до приема ИПП у больных регистрировались преимущественно кислотные рефлюксы (рН <4), а во время терапии – в основном слабокислотные (рН >4). При этом не было отмечено различий в количестве рефлюксных эпизодов. Таким образом, ИПП, оказывая супрессивное воздействие на протонные помпы, конвертируют кислотные рефлюксы в не кислотные [29]. Более чем 90% рефлюксных эпизодов, развивающихся во время проведения терапии ИПП, являются слабокислотными [30].

Могут ли не кислотные рефлюксы в просвет пищевода вызывать симптомы ГЭРБ, каков их механизм и отличаются ли они от симптомов, которые вызываются кислотными рефлюксами? Установлено, что персистенция типичных (регургитация) [29], как и атипичных симптомов (кашель) [30], несмотря на проводимую терапию ИПП, может быть связана с не кислотными (слабокислотными или слабощелочными) рефлюксами. Отмечено, что в сравнении с периодом до начала терапии у больных с отсутствием эффекта от назначения двойной дозы ИПП доминирующим симптомом стала регургитация или кисло-горький привкус во рту, а не изжога, преобладавшая до начала приема ИПП [29]. Исследования (24-часовая амбулаторная импеданс-рН-метрия) показали, что сохранение кислотных рефлюксов у больных ГЭРБ, рефрактерных к терапии ИПП (неполное ингибирование кислотообразования), ассоциируется с 7–28% персистирующих симптомов. Напротив, слабокислотные рефлюксы в 30–40% случаев предшествовали появлению ГЭРБ-ассоциированных симптомов [31–33].

В другом исследовании с применением импеданс-рН-метрии было установлено, что у больных ГЭРБ, рефрактерных к проводимой терапии ИПП, до 68% эпизодов изжоги было связано с воздействием слабокислотных рефлюксов [32]. Недавно проведенные исследования показали, что слабокислотные рефлюксы могут вызывать изжогу и регургитацию, абсолютно не отличающиеся от аналогичных симптомов, вызванных кислотными рефлюксами [29]. Хотя слабокислотные рефлюксы могут индуцировать развитие симптомов ГЭРБ, до сих пор не известно, способны ли они вызывать повреждение слизистой оболочки пищевода [10].

Симптомы ГЭРБ, обусловленные нарушением клиренса рефлюктата и задержкой опорожнения желудка

Сохранение симптомов, несмотря на терапию ИПП, может быть следствием нарушения клиренса пищевода от повреждающих факторов (кислоты, щелочи) и увеличения времени воздействия рефлюктата на слизистую оболочку пищевода даже при небольшом объеме содержимого. Перистальтика пищевода и гравитация являются основными механизмами клиренса пищевода от рефлюктата [36], а нарушение его клиренса связано с развитием неэффективной моторики или отсутствием перистальтики [37]. Нарушение моторики желудка служит одним из факторов развития рефлюксов в просвет пищевода. Задержка опорожнения желудка приводит к его растяжению и увеличению объема содержимого. Увеличение растяжения желудка является триггером ПРНПС, что в сочетании с увеличением объема содержимого способствует развитию рефлюксов в просвет пищевода [38].

Таким образом, задержка опорожнения желудка, обуславливая увеличение объема содержимого, способствует развитию рефлюксов, а совместно с нарушением

клиренса пищевода приводит к увеличению времени контакта слизистой оболочки пищевода с агрессивным содержимым, результатом чего является повреждение слизистой оболочки желудка [39]. В сравнении с больными ГЭРБ, отвечающими на терапию ИПП, задержка опорожнения желудка является более частым фактором, обнаруживаемым у пациентов, рефрактерных к проведению лечения [40]. С. Scarpignato и соавт. [41] полагают, что увеличение объема желудочного содержимого и развитие рефлюксов являются причинами развития резистентности к проводимой терапии.

Влияние *Helicobacter pylori* на развитие резистентности к терапии

Несмотря на то что инфекция *H. pylori* может нарушать антисекреторный эффект [42] и ответ на прием ИПП [43], в исследовании В.Е. Schenk и соавт. [44] показано, что для достижения успеха терапии в этом случае не требуется корректировать дозу ИПП для больных ГЭРБ независимо от того, инфицированы они или нет.

Резистентность к терапии ИПП вследствие мутаций протонной помпы

Установлен факт редкой, специфической резистентности к омепразолу (рН<4 в желудке как минимум в течение 50% времени суток) вследствие развившихся мутаций в 813 и 822 положении цистеина в молекуле H^+/K^+ -АТФазы [12]. До сих пор не известно, существует ли резистентность к действию других ИПП из-за мутаций кислотной помпы.

Причины развития резистентности, связанные с терапией

Метаболизм ИПП

Другое объяснение существования высокой кислотной экспозиции кислоты в просвете пище-

вода при продолжающейся терапии ИПП может быть связано с метаболизмом ИПП. В основном ИПП метаболизируются ферментами гепатоцитов – цитохромами Р450. Существует значительная вариабельность метаболизирующей активности гепатоцитов, детерминированная генетическим полиморфизмом цитохромов Р450. Небольшая часть пациентов, у которых терапия признана неудачной, может быть представлена так называемыми «быстрыми метаболитерами». Значительное разрушение ИПП изоэнзимами цитохрома Р450 при прохождении через печень обуславливает низкий уровень ИПП в сыворотке крови, не адекватный для обеспечения супрессии кислотообразования в желудке [45]. Медленные метаболитеры, напротив, демонстрируют более высокий антисекреторный ответ и соответственно лучшую клиническую эффективность при назначении ИПП, чем быстрые метаболитеры и метаболитеры с промежуточным уровнем метаболизма [46]. Фенотип с медленным метаболизмом ИПП является более распространенным в азиатской популяции, чем в европейской [47]. Стоит обратить внимание на то обстоятельство, что концентрация в плазме крови и кислотоингибирующий эффект омепразола, лансопризола и пантопризола зависит от активности подтипа фермента Р450 – CYP2C19, в то время как катаболизм рабепразола происходит в основном посредством различных неэнзиматических путей и менее зависит от функционального состояния печени. С другой стороны, метаболизм эзомепразола в печени при неоднократном режиме назначения происходит в основном с участием подтипа Р450 – CYP3A4. Пероральная биодоступность может быть существенно редуцирована в случае, если ИПП принимается вместе с пищей или антацидами [48].

Феномен ночного кислотного прорыва

Ночной кислотный прорыв (НКП) также связан с метаболизмом ИПП и может быть ответственен за персистенцию симптомов у некоторых пациентов [49]. НКП определяется как патологическое состояние, развивающееся у больных, получающих терапию ИПП, и характеризующееся «провалом» $\text{pH} < 4$ на период как минимум 1 ч в течение ночи. Была предложена гипотеза, что НКП является патофизиологическим механизмом, ответственным за развитие рефрактерной ГЭРБ. Однако НКП не всегда ассоциируется с развитием симптомов ГЭРБ, совпадающих по времени их появления с указанным феноменом. Так, у 71% пациентов, не ответивших на прием ИПП дважды в день, развился НКП, но только у 36% из них имелась корреляция между этим феноменом и симптомами ГЭРБ [50]. Клиническая оценка НКП остается достаточно противоречивой, поскольку он является более частым явлением у пациентов с тяжелой формой рефлюкс-эзофагита или пищевода Баррета [51] и менее часто встречается у большинства пациентов с неосложненной ГЭРБ.

Состояние желудочной секреции

Наличие множественных язв двенадцатиперстной или тонкой кишки в сочетании с диареей и рефрактерными к терапии ИПП рефлюксами может быть ассоциировано с гиперсекреторным состоянием – синдромом Золлинера–Эллисона [52]. Желудочная секреция и моторика – две взаимосвязанные функции, которые не должны рассматриваться изолированно друг от друга. Из физиологии известно, что многие факторы, ответственные за стимуляцию желудочной секреции, модифицируют и опорожнение желудка посредством механизма, не зависящего от их секреторного эффекта [11]. Антисекреторные средства также

изменяют моторику желудка [53], в то время как стимуляторы моторики редко модифицируют секреторный процесс [54]. Появление симптомов диспепсии или их усиление при приеме ИПП не характерно для пациентов с ГЭРБ или функциональной диспепсией. Однако в некоторых случаях это может иметь место, так как задержка опорожнения желудка при назначении ИПП является описанным феноменом. В этом случае оправдано назначение прокинетиков, помогающих преодолеть побочные эффекты антисекреторных средств, редуцирующих возникновение новых симптомов, неверно рассматриваемое как проявление рефрактерности [11].

Симптомы ГЭРБ в отсутствие рефлюксов в просвет пищевода

Отсутствие желаемых результатов лечения у ряда больных связано с ошибочной диагностикой функциональной изжоги, не отличимой по клиническим ощущениям от проявления ГЭРБ. Возникшие вследствие растяжения мышц пищевода симптомы ГЭРБ могут не зависеть от наличия кислоты в просвете пищевода [55] или усиливаться в ее присутствии [56]. У некоторых больных развивается сенсibilизация механорецепторов в ответ на растяжение; в таких случаях симптомы могут появляться в ответ на продвижение болюса пищи или рефлюкс газа, т. е. формируется функциональное расстройство пищевода – «функциональная изжога» [57]. Кроме того, стимуляция механорецепторов является триггером вагально-опосредованной рефлекторной дуги с индукцией бронхоспазма, кашля или других экстрапищеводных рецепторов [58]. Внедрение в клиническую практику импеданс- pH -метрии показало, что в половине случаев наличие симптомов у этих больных не связано с рефлюксами любой природы, т. е. не является феноменом рефрактерности к ИПП [31, 32]. Хотя основа для формирования данных симптомов не известна, существует

обоснованное предположение, что патофизиология процесса связана с висцеральной гиперчувствительностью и нарушениями модуляции болевых импульсов в центральной нервной системе, часто сопровождающимися развитием психологической коморбидности [59].

Гиперчувствительность пищевода к нормальному содержанию кислоты в его просвете

У части пациентов с отсутствием изменений при выполнении эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта и нормальной экспозицией кислоты в просвете пищевода отмечена строгая корреляция между физиологическими рефлюксами и наличием симптомов ГЭРБ [31, 32]. Феномен этот не раскрыт, предполагается участие сенсibilизированных к малому количеству кислоты рецепторов слизистой оболочки пищевода, т. е. развитие у пациентов висцеральной гиперчувствительности. В качестве кандидатов на роль таких рецепторов рассматриваются кислоточувствительный рецептор, относящийся к классу катионных каналов с меняющимся потенциалом [60], и ваниллоидный рецептор, локализованный в сенсорных нейронах и отвечающий на стимуляцию кислотой появлением жжения или боли, экспрессия которой увеличивается при развитии эзофагита у больных ГЭРБ [61].

У пациентов с резистентностью к терапии ИПП может быть повышена чувствительность пищевода к небольшим изменениям pH в его просвете, обусловленная слабокислотными рефлюксами [10]. В то же время в этих исследованиях обнаружен значительный перекрест между слабокислотными рефлюксными эпизодами, вызывающими и не вызывающими развитие симптомов. В частности, установлено, что у больных, резистентных к назначению ИПП дважды в день, в добавление к проксимальному продвижению рефлюктата, рефлюксы, вызвавшие развитие

симптомов, были представлены комбинацией газа и жидкости [63].

Существует несколько потенциальных объяснений связи между проксимальной миграцией рефлюктата и развитием симптомов. Они включают увеличение чувствительности проксимального отдела пищевода в сравнении с дистальным отделом и/или эффект суммации вследствие вовлечения в этот процесс большого количества сенсibilизированных болевых рецепторов при продвижении рефлюктата вдоль пищевода. Пациенты, у которых симптомы ГЭРБ обусловлены воздействием слабokислотных рефлюксов, не имеют увеличенного количества эпизодов рефлюксов, что предполагает развитие гиперчувствительности пищевода к менее кислому рефлюктату [33]. Персистирующий кашель у больных ГЭРБ, принимающих ИПП, может быть обусловлен слабokислотными рефлюксами, как это было установлено при импеданс-рН-метрии [62].

Прием генериков ИПП с неудовлетворительным качеством

Во многих государствах в целях снижения затрат на терапию органы здравоохранения способствуют продвижению на рынок лекарств генериков – препаратов, содержащих те же, что и в оригинальных препаратах, активные ингредиенты [64]. Такое активное продвижение требует соответствующего контроля стабильности, качества и эффективности генериков. Т. Shimatani и соавт. [65] провели сравнительное исследование оригинального омепразола и трех «брендов» его генериков. Средние уровни внутригастрального рН и процентное отношение времени с $\text{pH} < 4$ за 24 ч при назначении всех форм омепразола были выше, чем при плацебо. Однако в ночной период два из трех генериков не оказывали достоверного влияния на уровень кислотной продукции. Эти данные указывают на то, что при выборе в целях терапии конкрет-

ного ИПП следует оценивать его эффективность, снижение которой может быть связано со снижением биодоступности, разрушением препарата и другими факторами. В то же время некоторые генерики омепразола практически не отличаются от оригинального препарата и обеспечивают сходный уровень воздействия на париетальные клетки [66]. Так, назначение омепа по 20 мг 2 раза в сутки за 30 мин до приема пищи в течение 7 дней обусловило достоверно значимое снижение кислотообразующей функции желудка, что, в свою очередь, привело к уменьшению показателей кислотной экспозиции в пищеводе больных ГЭРБ. Использование других генериков омепразола не привело к достоверно значимому изменению кислотообразования в желудке и соответственно к снижению кислотной экспозиции в пищеводе [67].

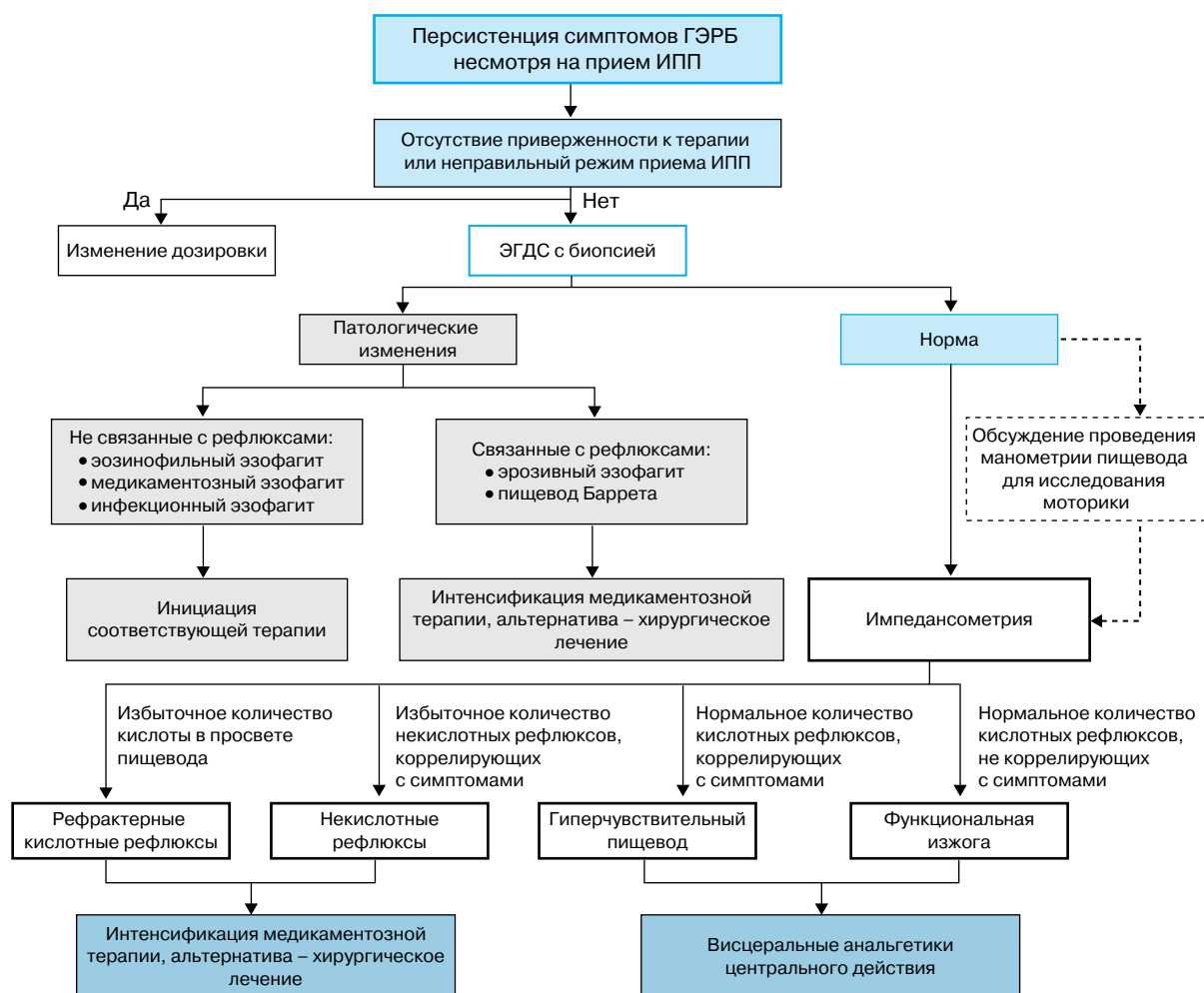
Итак, ИПП, воздействуя на кислотные помпы париетальных клеток, приводят к увеличению количества неkислотных рефлюксов. Комбинированная технология импеданс-рН-метрии позволяет обнаруживать эти рефлюксы (газ, жидкость, смешанный состав рефлюктата со слабokислым или слабощелочным характером), способствует выявлению пациентов, у которых, несмотря на прием ИПП и отсутствие кислотных рефлюксов при проведении традиционной рН-метрии, сохраняются или появляются новые симптомы ГЭРБ. Причиной сохранения (появления) симптомов у некоторых пациентов является рефлюкс неkислотного материала (жидкого, газообразного или смешанного состава) в просвет пищевода при условии повышения висцеральной чувствительности органа. Такого рода рефлюксы вызываются ПРНПС, гипотензивным НПС, ГПОД с формированием в грыжевом мешке «кислотного кармана» или воздействием комбинации этих факторов. ИПП не препятствуют развитию рефлюксов, так как не уменьшают количество спонтанных расслаб-

лений НПС, а лишь увеличивают рН желудочного сока. Поскольку большинство пациентов имеют нормальное висцеральное восприятие, то увеличение пропорции слабokислотных рефлюксов при назначении ИПП не вызывает развитие симптомов, что рассматривается как положительный результат терапии. У больных с нарушением висцерального восприятия и/или увеличением миграции рефлюктата в проксимальном направлении слабokислотные рефлюксы вызывают развитие симптомов, что рассматривается как проявление резистентности к терапии ИПП.

Диагностический алгоритм и ведение пациентов с рефрактерностью к ИПП

В случае персистирования симптомов ГЭРБ при проведении терапии ИПП первоначально необходимо убедиться в правильности установленного диагноза. Если диагноз ГЭРБ основывался только на выявлении симптомов, то больному следует провести обследование, включающее эндоскопию верхних отделов желудочно-кишечного тракта и импеданс-рН-мониторирование просвета пищевода (см. рисунок).

Пациенты с развившейся рефрактерностью к терапии должны быть подвергнуты тщательному расспросу, проведение которого должно включать выяснение режима дозирования ИПП, времени их приема и связи с приемом пищи. Если больной придерживался рекомендуемого режима (употребление ИПП один раз в день) и соблюдались остальные условия (прием препарата в зависимости от времени приема пищи), то следует предложить ему удвоить дозу и/или разделить ее на две части – перед завтраком и перед ужином [68]. Прием ИПП дважды в день ассоциирован с лучшим фармакодинамическим эффектом, поскольку антисекреторное действие является в



Подход к диагностике и лечению больных с симптомами ГЭРБ, рефрактерной к проводимой терапии ИПП [1, модифицировано].

После исключения патологии, не связанной с поражением пищеварительной системы, и выяснения приверженности к терапии должна быть проведена *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС) верхних отделов желудочно-кишечного тракта с биопсией. В случае если результаты эндоскопии указывают на наличие патологии, предполагается этиология, связанная с поражением пищевода рефлюксным содержимым или не связанная с гастроэзофагеальными рефлюксами. Если результаты ЭГДС не обнаруживают никаких изменений, для исследования характера рефлюктата проводится импеданс-рН-метрия и рассматривается необходимость проведения манометрии пищевода. Если импеданс-рН-метрия пищевода подтверждает наличие избыточной продукции кислоты в просвете пищевода или наличие некислотных рефлюксов, а пациент является рефрактерным к проведению терапии ИПП, возможно или интенсифицировать медикаментозную терапию, или рассматривается необходимость хирургического лечения. В случае нормального количества кислоты в пищеводе, но строгой корреляции между симптомами и эпизодами физиологического рефлюкса, диагностируется гиперчувствительность пищевода. Если в просвете пищевода количество рефлюксов в пределах физиологической нормы и корреляция с симптомами отсутствует, у больного диагностируется функциональная изжога. В последних двух ситуациях обычно назначаются висцеральные анальгетики

этих условиях более устойчивым в течение 24 ч, особенно в ночное время [69, 70]. Увеличение дозы ИПП дает положительный эффект у больных с рефрактерностью к терапии в 25% случаев [71]; этот подход особенно эффективен у больных с НЭРБ, имеющих гиперчувствительность пищевода к кислотному стимулу [72].

Применение 24-часовой импеданс-рН-метрии позволяет иден-

тифицировать кислотные и некислотные рефлюксы и может, таким образом, быть полезным методом диагностики причин развития рефрактерности к терапии ИПП [32]. В этой связи слабокислотные рефлюксы, появление которых коррелирует с персистенцией симптомов у больных, получающих ИПП, ответственны за развитие феномена рефрактерности [31]. Указанной категории пациентов рекоменду-

ется проведение антирефлюксных хирургических операций, успешное выполнение которых обуславливает контролирование как кислотных, так и некислотных рефлюксов [73].

Импеданс-рН-метрия дает возможность выделить среди пациентов с рефрактерностью к терапии ИПП subgroup больных с функциональной изжогой, у которых симптомы исчезают после назначения висцеральных анальгетиков или

центральных модуляторов болевой чувствительности, а также дифференцировать лиц, нуждающихся в медикаментозной терапии или хирургической коррекции [74].

Баклофен – агонист ГАВAB-рецепторов снижает количество ПРНПС [75] и дуоденогастральных рефлюксов и соответственно редуцирует симптомы, персистирующие во время приема ИПП [76]. К сожалению, побочные эффекты баклофена центрального происхождения ограничивают его применение у большинства пациентов.

Определенные надежды связаны с внедрением в клиническую практику агонистов ГАВAB-рецепторов периферического действия, практически лишенных побочных эффектов [75].

Сукурлат, связывая желчные кислоты и соли [77], улучшает состояние слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ, резистентных к проведению терапии, что позволяет рассматривать этот препарат как средство преодоления рефрактерности [78]. Прокинетики уменьшают проявления ДГПР по-

средством увеличения опорожнения желудка и, следовательно, могут рассматриваться как средства для лечения больных, резистентных к терапии ИПП, у которых механизм генерации симптомов обусловлен рефлюксами желчного содержимого [79].

Таким образом, диагностика причин развития рефрактерности больных ГЭРБ к терапии ИПП позволяет оптимизировать подходы к ее преодолению, выбрав адекватный путь коррекции.

Список литературы

1. Dellon ES, Shaheen NJ. Persistent Reflux Symptoms in the Proton Pump Inhibitor Era: The Changing Face of Gastroesophageal Reflux Disease. // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139. – P. 7–13.
2. Edwards J, Lind T, Lundell LT, Das R. Systematic review: standard- and double-dose proton pump inhibitors for the healing of severe erosive oesophagitis – a mixed treatment comparison of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:547–56.
3. Losec®. MUPS®. Losec® MUPS® Tablets 10 mg, 20 mg & 40 mg SmPC. Available at: emc.medicines.org.uk/medicine/10841/PC/Losec+MUPS+Tablets+10mg%2c+20mg+%26+40mg/ (Last accessed March 2009).
4. Nexium®. Nexium® 20 mg and 40 mg Tablets SmPC. Available at: emc.medicines.org.uk/medicine/14307/SPC/Nexium+20mg+%26+40mg+Tablets/ (Last accessed March 2009).
5. Pariet. Pariet 10 mg & 20 mg Tablets SmPC. Available at: emc.medicines.org.uk/medicine/2577/SPC/Pariet+10mg+%26+20mg/ (Last accessed March 2009).
6. Protium®. Protium® 40 mg Tablet SmPC. Available at: emc.medicines.org.uk/medicine/13055/SPC/Protium+40+mg+tablet/ (Last accessed March 2009).
7. Zoton® FasTab®. Zoton® FasTab®. SmPC. Available at: emc.medicines.org.uk/medicine/10426/SPC/Zoton+FasTab/ (Last accessed March 2009).
8. Hershcovici T, Fass R. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2010; 24: 923–36.
9. Zerbib F, Duriez A. Diagnostic Testing in Patients with Refractory GERD. *Current GERD Reports* 2007; 1:157–62.
10. Bredenoord AJ, Smout AJ. Refractory gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20:217–23.
11. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD: An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacological Research* 2009; 59:135–53.
12. Leite L, Lambrecht N, Sachs G, et al.: Is omeprazole resistance due to mutations of cysteine 813 or 822 in the acid pump [abstract]? *Gastroenterology* 1995; 108: A147.
13. Hershcovici T, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Current Opinion in Gastroenterology* 2010; 26:367–78.
14. AGA. GERD patient study: Patients and their medications. Available at: http://www.gastro.org/user-assets/documents/13_Media/GERD_Survey_Final_Report_2.pdf, 2008. Accessed March 24, 2010.
15. Sgouros SN, Mantides A. Refractory heartburn to proton pump inhibitors: epidemiology, aetiology and management. *Digestion* 2006; 73:218–27.
16. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease—where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:79–94.
17. Savarino V, Savarino E, Dulbecco P. Proton pump inhibitor failure: why does it occur and how can it be managed. *Digestion* 2006; 73:215–7.
18. Bajbouj M, Becker V, Phillip V, et al. High-dose esomeprazole for treatment of symptomatic refractory gastroesophageal reflux disease – a prospective pH-metry/impedance-controlled study. *Digestion* 2009; 80:112–8.
19. Hungin AP, Rubin G, O'Flanagan H. Factors influencing compliance in long-term proton pump inhibitor therapy in general practice. *Br J Gen Pract* 1999; 49:463–4.
20. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, et al. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1267–72.
21. Chey WD, Inadomi JM, Boorher AM, et al. Primary-care physicians' perceptions and practices on the management of GERD: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1237–42.
22. Fletcher J, Wirz A, Young J, et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001; 121:775–83.
23. Boeckstaens GE. Alterations confined to the gastro-oesophageal junction: the relationship between low LOSP, TLOSRs, hiatus hernia and acid pocket Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2010; 24:821–9.
24. Vo L, Simonian HP, Doma S, et al. The effect of rabeprazole on regional gastric acidity and the postprandial cardia/gastro-oesophageal junction acid layer in normal subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1321–30.
25. Frazzoni M, De Micheli E, Grisendi A, Savarino V. Hiatal hernia is the key factor determining the lansoprazole dosage required for effective intra-oesophageal acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:881–6.
26. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(Suppl. 2):10–6.
27. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995; 108:1897–907.
28. Karamanolis G, Vanuytsel T, Sifrim D, Bisschops R, Arts J, Caenepeel P, et al. Yield of 24-h esophageal pH and bilitec monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy. *Dig Dis Sci* 2008; 53:2387–93.
29. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 120:1599–606.
30. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-h pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001; 120:1588–98.
31. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55:1398–402.
32. Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1956–63.

33. Katz P, Gideon RM, Tutuian R. Reflux symptoms on twice daily (BID) proton pump inhibitor (PPI) associated with non acid reflux; a manifestation of hypersensitive esophagus [abstract]? *Am J Gastroenterol* 2005; 128: A-130.
34. Tack J, Koek G, Demedts I, et al. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? *Am J Gastroenterol* 2004; 99:981–8.
35. Siddiqui A, Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, et al. Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and in healthy control subjects. *Dig Dis Sci* 2005; 50:81–5.
36. Orlando RC. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003; 326:274–8.
37. Kahrilas PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1700–7.
38. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000; 118: 688–95.
39. Scarpignato C, Franze A. Esophageal exposure to acid in GERD patients with and without delayed gastric emptying. Effect of cisapride. *Hepatogastroenterology* 1992; 39:91–2.
40. Scarpignato C, Micali B, Galmiche JP. Is delayed gastric emptying more frequent in GORD patients unresponsive to medical treatment? *Gut* 1995; 37(Suppl. 2):A146.
41. Scarpignato C, Pelosini I, Galmiche JP. Can a relationship be shown between persistent delayed gastric emptying and prevision of resistance to treatment and/or recurrence in patients treated for gastroesophageal reflux? In: Giulì R, et al., editors. The esophagogastric junction. Paris: John Libbey Eurotext; 1998. P. 693–701.
42. Scarpignato C, Pelosini I. Antisecretory drugs for eradication of *Helicobacter pylori*: antibacterial activity and synergism with antimicrobial agents. *Prog Basic Clin Pharmacol* 1999; 11:135–78.
43. Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology* 1999; 117:11–6.
44. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Eskes SA, Meuwissen SG. *Helicobacter pylori* and the efficacy of omeprazole therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:884–7.
45. Klotz U. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the clinical action of proton pump inhibitors (PPIs). *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 56:1–2.
46. Furuta T, Shirai N, Watanabe F, Honda S, Takeuchi K, Iida T, et al. Effect of the cytochrome P4502C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:453–60.
47. Caraco Y, Wilkinson GR, Wood AJ. Differences between white subjects and Chinese subjects in the in vivo inhibition of cytochrome P450s2C19, 2D6, and 3A by omeprazole. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60:396–404.
48. Delhotal-Landes B, Cournot A, Vermerie N, et al.: The effect of food and antacids on lansoprazole absorption and disposition. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1991; 3:315–20.
49. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58:295–309.
50. Nzeako UC, Murray JA. An evaluation of the clinical implications of acid breakthrough in patients on proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1309–16.
51. Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Nocturnal acid breakthrough: pH, drugs and bugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:441–3.
52. Osefo N, Ito T, Jensen RT. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 433–41.
53. Scarpignato C, Pelosini I, Contini S. What is the effect of acid suppression with proton pump inhibitors on esophageal and gastric motility? In: Giulì R, et al., editors. The duodenogastroesophageal reflux. 125 Questions, 125 Answers. Paris: John Libbey Eurotext; 2006. p. 262–71.
54. Scarpignato C. Basic pathophysiology of upper gastrointestinal motility disorders. In: Braga PC, Guslandi M, Tittobello A, editors. Drugs in gastroenterology. New York: Raven Press; 1991. p. 3–20.
55. DeVault KR. Acid infusion does not affect intraesophageal balloon distention-induced sensory and pain thresholds. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:947–9.
56. Peghini PL, Johnston BT, Leite LP, et al. Mucosal acid exposure sensitizes a subset of normal subjects to intra-esophageal balloon distension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:979–83.
57. Fass R, Naliboff B, Higa L, et al. Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. *Gastroenterology* 1998; 115:1363–73.
58. Richter JE. Role of the gastric refluxate in gastroesophageal reflux disease: acid, weak acid and bile. *Am J Med Sci* 2009; 338:89–95.
59. Mizyed I, Fass SS, Fass R. Review article: gastro-oesophageal reflux disease and psychological comorbidity. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:351–8.
60. Ang D, Sifrim D, Tack J. Mechanisms of heartburn. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5:383–92.
61. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:487–517.
62. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, et al.: Improved diagnosis of gastro-oesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 723–32.
63. Tutuian R, Vela MF, Hill EG, et al. Characteristics of symptomatic reflux episodes on acid suppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1090–6.
64. Penz J.M. How bright is the future for generics? // *Scrip. Mag.* – 2003. – Vol. 13. – P. 7.
65. Shimatani T., Inoue M., Kuroiwa T. Acid-suppressive effects of generic omeprazole: Comparison of three brands of generic omeprazole with original omeprazole // *Dig. Liver Dis.* – 2006. – Vol. 38. – P. 554–559.
66. Niv Y. Comparison of proton pump inhibitor-based triple therapy with Losec and the generic drug, Omepradex, for efficacy of *Helicobacter pylori* eradication // *Dig. Dis. Sci.* – 2005. – Vol. 50. – P. 623–625.
67. Пасечников В.Д., Горюев П.К., Пасечников Д.В. Сравнение кислотосупрессивного эффекта генериков омепразола // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* – 2010. – № 5. – С. 10–16.
68. Tytgat GN, McColl K, Tack J, Holtmann G, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:249–56.
69. Katz PO, Ginsberg GG, Hoyle PE, et al. Relationship between intragastric acid control and healing status in the treatment of moderate to severe erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:617–28.
70. Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, Horikawa Y. Rabepazole 10mg twice daily is superior to 20mg once daily for night-time gastric acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:113–22.
71. Richter JE. How to manage refractory GERD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4:658–64.
72. Watson RG, Tham TC, Johnston BT, McDougall NI. Double-blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux—the «sensitive oesophagus». *Gut* 1997; 40:587–90.
73. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, et al. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg* 2006; 93:1483–7.
74. Becker V, Bajbouj M, Waller K, et al.. Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors — a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1355–60.
75. Boeckstaens GE. Reflux inhibitors: a new approach for GERD? *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8:685–9.
76. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, et al.. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003; 52:1397–402.
77. Scarpignato C. Sucralfate and other mucosal protective compounds: pharmacology and potential in the treatment of esophageal lesions. *Front Gastrointest Res* 1992; 20:317–46.
78. Ros E, Pujol A, Bordas JM, Grande L. Efficacy of sucralfate in refractory reflux esophagitis. Results of a pilot study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 24(Suppl. 156):49–55.
79. Richter JE. Duodenogastric reflux-induced (alkaline) esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7:53–8.